

УДК 616.995.42-071-084-053.2

Маврутенков В. В.

Лаймская болезнь у детей: диагностика, терапия и профилактика (III часть)

Кафедра инфекционных болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Ключевые слова: Лаймская болезнь у детей, лабораторная диагностика, лечение, профилактика.

І день іде, і ніч іде.
І, голову схопивши в руки,
Дивуєшся, чому не йде
Апостол правди і науки?

[Т.Г. Шевченко, 1860 р.]

Лабораторная верификация инфекции *B. burgdorferi*, s. l.

Полиморфизм клинических проявлений инфекции *B. burgdorferi*, s. l., требует обязательной лабораторной верификации клинического диагноза клещевого боррелиоза. Исключением является кольцевидная эритема (КЭ) размером ≥ 5 см, возникшая в течение месяца после присасывания клеща рода *Ixodes*, не требующая *обязательного* лабораторного подтверждения наличия инфекции *B. burgdorferi*, s. l. [1, 2, 3]. Несмотря на то, что для выявления инфекции *B. burgdorferi*, s. l. имеются классические (получение культуры и прямая микроскопия) и «современные» (иммунохимический анализ и молекулярно-биологические тесты) методы диагностики, в арсенале клинической практики применяется исследования направленные, исключительно на выявление антиборрелиозных антител. Ограниченный ресурс средств лабораторной диагностики имеет объективный характер, связанный с трудоемкостью выделения микробной культуры или ДНК *B. burgdorferi*, s. l., а также, тем что подобные исследования возможны исключительно в высокоспециализированных лабораторных центрах (табл. 1) [2].

Сравнительная чувствительность культурального и молекулярно-биологического методов выделения *B. burgdorferi*, s. l. в организме человека

Табл. 1

Локус	Чувствительность
Кожа (мигрирующая эритема, акродерматит)*	50–70% как при культуральном, так и ПЦР
ЦСЖ (нейроборрелиоз)	10–30% как при культуральном, так и ПЦР

Синовиальная жидкость* (артрит)*	50–70% методом ПЦР (культура чрезвычайно редко положительная**)
----------------------------------	---

Примечание: * - биопсийный материал; ** - биопсия синовиальной ткани имеет большую чувствительность, чем анализ синовиальной жидкости

Следует заметить, что «прямые» методы выявления *B. burgdorferi s.l.*, как-то: микроскопия, микробная культура или полимеразная цепная реакция (ПЦР) имеют высокую диагностическую значимость и специфичность, но низкую чувствительность, поэтому отрицательный результат в этих исследованиях не исключает Лайм-боррелиоз (ЛБ). Таким образом, серологические методы, основанные на определении антител к боррелиям, являются единственным средством, во всяком случае, в Украине лабораторного подтверждения инфекции *B. burgdorferi s.l.* При клинической интерпретации результатов серологических исследований необходимо помнить, что иммунная реакция на инфекцию *B. burgdorferi s.l.* развивается относительно медленно, что обуславливает вероятность «серонегативных» случаев в первых сериях тестов на ранней стадии ЛБ. Так, специфические иммуноглобулины М (*IgM*) начинают определяться в крови через 2 – 4 недель, а иммуноглобулины G (*IgG*) через 4 - 6 недель с пиком концентрации в 6 - 8 недель от возникновения КЭ. В последующем уровень специфических *IgM* в крови уменьшается и к 6 месяцам от начала заболевания они обычно исчезают, тогда как специфические *IgG* будут определяться в крови неопределенно длительно, несмотря на успешное лечение. [4,5]. В ассортименте серологических исследований имеется несколько лабораторных методов, различающихся по способу определения *Ig* крови: реакция иммунофлюоресценции, реакция связывания комплемента, реакция непрямой гемагглютинации, иммуноферментный анализ (ИФА) и иммунный блоттинг (ИБ). Специфичность, чувствительность и воспроизводимость (стандартизованность) этих тестов различна, что требует их комбинированного использования. В настоящее время в лабораторной практике серологическую диагностику инфекции *B. burgdorferi s.l.* осуществляют пошагово используя методы иммунохимического анализа (табл.2) [5, 6, 7]

Пошаговая серологическая диагностика ЛБ.

Табл. 2.

Первый этап – тестирование крови/ликвора на наличие специфических антител методом ИФА		
Результат положительный		Результат отрицательный
Переход ко второму этапу лабораторных тестов		Исключение ЛБ и завершение исследований (для окончательного исключения ранней стадии ЛБ – повторное исследование крови через 3 – 4 недели от предыдущего теста)
Второй этап – определение специфичности выявленных <i>IgG</i> и/или <i>IgM</i> к определенным белкам (антигенам) <i>B. burgdorferi s.l.</i> методом ИБ		
Результат положительный	Результат неопределенный	Результат отрицательный

Серологическое подтверждение диагноза ЛБ	Повторное исследование через 1 – 2 недели после первого (возможен ложный результат первого теста)	Исключение ЛБ и завершение исследований (положительный тест ИФА – ложный результат)
--	---	---

Для диагностики нейроборрелиоза (НБ), возникающего на ранней диссеминированной стадии заболевания следует обязательно определять антиборрелиозные *IgG* в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Это обусловлено тем, что в 2/3 случаев специфические антитела, представленные преимущественно *IgG*, синтезируются нейроглией. Вместе с тем, обнаружение антиборрелиозных *IgG* в ликворе не является безусловным признаком НБ, т.к. они могут диффундировать в субарахноидальное пространство из крови. «Происхождение» (интратекальный синтез) специфических антител в ЦСЖ определяют путем расчета ликвор-сывороточного индекса (ЛСИ). Следует отметить, что для корректного расчета ЛСИ отбор материала (ликвор и кровь) следует проводить одновременно [6].

Расчет ЛСИ для определения «происхождения» специфических IgG в ликворе:

$$ЛСИ = \frac{\text{специфические IgG (ЦСЖ)} \times \text{общие IgG (сыворотка)}}{\text{общие IgG (ЦСЖ)} \times \text{специфические IgG (сыворотка)}}$$

Необходимость в референс-тесте с использованием ИБ методом *Western-blot* основана на возможности псевдоположительных результатов исследований при использовании метода ИФА. [8]. Следует обратить внимание, что случаи персистенции специфических *IgM* в сыворотке крови без сероконверсии на *IgG* следует расценивать, как ложноположительный результат. Причины этого явления часто остаются невыясненными. Рутинное (массовое) использование метода ИБ с целью диагностики ЛБ непозволительно из-за стоимости исследования. Метод *Western-blot* обладает высокой чувствительностью и специфичностью, выявляет специфические антитела к конкретным антигенам (белкам) *B. burgdorferi s.l.*, а также в определенной степени позволяет отделить первичное заражение от реинфекции, а также длительность инфицирования (табл. 3) [9].

Антигены боррелий идентифицируемые методом ИБ (Western blot)

Табл.3

Антигены боррелий	Антитела к определяемым антигенам	Специфичность	Комментарии
p14,18		Высокая	Один из основных иммуногенов <i>B. afzelii</i> .
p19	Osp E (outer surface protein E)	Неизвестна	

p21	Dbp A (Decorin binding protein A)	Высокая	Связывание с Декорин-протеином на клетке-хозяина. Декорин-протеина особенно много находится в коже.
p22, 23, 24, 25	Osp C (outer surface protein C)	Высокая	Главный маркер первичного иммунного ответа для IgM. Описано 13 различных типов Osp C
p26	Osp F (outer surface protein F)	Неизвестна	
p31	Osp A (outer surface protein A)	Высокая	Известно семь типов Osp A. Тип Osp A определяет виды боррелий.
p34	Osp B (outer surface protein B)	Высокая	Антитела характерны для стадии поздней паст-инфекции
p39	Borrelia membrane protein A (BMPA)	Высокая	Антитела характерны для начальной паст-инфекции.
p41	Flagellin protein	Неспецифические	Возможны перекрестные реакции с иными спирохетами и с жгутиковыми бактериями. IgM появляются первыми и очень рано
p58		Высокая	
p60	Hsp 6 (Heat Shock Protein)	Неспецифические	Антитела часто определяются при других бактериальных инфекциях.
p66	Hsp (Heat Shock Protein)	Неспецифические	Антитела определяются при общих бактериальных инфекциях
p75	Hsp (Heat Shock Protein)	Неспецифические	
p83/100		Высокая	Антитела характерны для более поздней стадии инфекции
Vls E	Основной вариабельный белок (Variable major protein - like sequence expressed)	Высокая	Ig G обнаруживаются уже на ранней стадии. Антиген VlsE экспрессируется исключительно в организме человека

Для ранней локализованной стадии характерно не только наличие специфических *IgM*, но и ограниченный спектр определяемых специфичностей, обычно это *IgG* к флагеллину (p41 и его фракции p41i) и OspC. Тогда как, для давнего времени, прошедшего с момента инфицирования, даже после успешного лечения или иннапарантной формы инфекционного процесса, характерен широкий спектр антител к антигенам *B. burgdorferi s.l.*: p83/100, p75, Oms66/p66, OspA, BmpA/p39, p18, p21. В случаях, когда после проведенной химиотерапии у пациента вновь возникла клиника ЛБ в сочетании с появлением *IgM* и повышенным уровнем *IgG* к флагеллину, это следует расценивать, как повторное заражение (реинфекция) [6; 10]. Учитывая нетривиальность клинической интерпретации результатов серологических исследований не один маркер, в частности, титр антител к *VlsE* в сыворотке крови не может служить индикатором активности инфекции *B. burgdorferi s.l.* [2]. Так, в Европе от 5% до 20% человеческой популяции содержат антитела к *B. burgdorferi s.l.*, не имея клинических признаков ЛБ [11; 12]. Таким образом, обнаружение специфических *Ig* в сыворотке крови не является абсолютным доказательством активной инфекции *B. burgdorferi s.l.*, серологические исследования не подходят для контроля эффективности химиотерапии (оценки санации организма), метод ИБ не позволяет идентифицировать геномовид *B. burgdorferi s.l.*, обуславливающий особенности клинической картины ЛБ [13]. Кроме того, на результаты ИБ может влиять антигенный полиморфизм геномовидов *B. burgdorferi s.l.*: *B. burgdorferi s. s.*, *B. afzelii* и *B. garinii*, т.е. не все тест-системы (не соответствие циркулирующим штаммам) подходят для восточноевропейского региона, в частности, от североамериканских биотехнологических компаний [8]. Предложенные альтернативные

методы лабораторной диагностики ЛБ, как-то: 1) тест трансформации лимфоцитов (*Significance of the lymphocyte transformation test*); 2) значимость цистной формы *B. burgdorferi s. l.* (*significance of cystic forms of B. burgdorferi s. l.*); 3) тест чувствительности визуальной контрастности (*visual contrast sensitivity test*) не рекомендуют для использования в клинической практике из-за несоответствия принципам доказательной медицины. Так же не рекомендуется ориентироваться на исследования иксодового клеща, удаленного с человека на предмет инфицированности паразита *B. burgdorferi s. l.* по нескольким причинам: не каждый геномовид боррелий обладает патогенностью, недостаточной ценностью о степени риска заражения, «спорности» в проведении профилактической химиотерапии и пр. [2, 14].

Антибактериальная химиотерапия ЛБ

История химиотерапии ЛБ началась в 1970 г., когда американский дерматолог итальянского происхождения Р. Скрименти (*Rudolph J. Scrimenti, 1933 – 2013 гг.*), зная европейский опыт применения пенициллина провел успешное лечение КЭ у охотника, укушенного клещом рода *Ixodes* [15]. В настоящее время лечение ЛБ хорошо отработано как для взрослых, так и детей.

Североамериканские рекомендации по лечению ЛБ у детей [16]

Табл. 4

Стадия болезни	Антибиотики и дозы ^a
Ранняя локализованная стадия	
Детям старше 8 лет	Доксициклин 100 mg 2 раза в сутки, внутрь, на протяжении 14 - 21 дней
Детям <8 лет или с непереносимостью доксициклина	Амоксициллин в дозе 50 mg/kg/сут, внутрь, в 3 прием (max. 1.5 g/сут.) на протяжении 14 - 21 дней
	Или
	Цефуроксим в дозе 30 mg/kg/сут. в 2 приема (max. 1000mg/сут.) на протяжении 14 - 21 дней
Ранняя диссеминированная и поздняя стадии	
Множественная мигрирующая эритема	Внутрь, как для ранней локализованной стадии, но продолжительностью исключительно 21 день
Изолированное поражение n. facialis (VII пара, паралич Белла)	Внутрь, как для ранней локализованной стадии, но исключительно 21-28 дней
Артриты	Внутрь, как для ранней локализованной стадии, но продолжительностью исключительно 28 дней
Рецидивирующие артриты	Цефтриаксон в дозе 75-100 mg/kg/сут., IV или IM, один раз в день (max. 2 g/сут.) от 14 до 28 дней.
	Или
	Пенициллин 300 000 Ед/kg/сут., IV, шесть раз в сут. (max. 20

	million Ед/сут) от 14 до 28 дней.
	Или
Кардит	Внутрь, как для ранней локализованной стадии
	Цефтриаксон или пенициллин (как для рецидивирующих артритов)
Менингиты и энцефалиты	Цефтриаксон или пенициллин (как для рецидивирующих артритов), но исключительно от 14 до 28 дней.

Примечания: IV - внутривенно; IM - внутримышечно

Однако, несмотря на это существуют отличия между североамериканскими (табл. 4) и европейскими (табл. 5) рекомендациями по химиотерапии ЛБ, что возможно, обусловлено большим разнообразием геномовидов *B. burgdorferi s.l.*, циркулирующих в Евразии.

Шведские рекомендации по лечению ЛБ, 2009 [17]

табл. 5

Форма ЛБ	Группа пациентов	Препараты	Режим и дозы
«Материнская» КЭ	Взрослые:	ФМП	1 g x 3 раза в сут., 10 дней
	Беременные:	ФМП	2 g x 3 раза в сут., 10 дней
	Аллергия на пенициллин:	Доксициклин или <u>Азитромицин</u>	100 mg x 2 раза в сут., 10 дн. * 500 mg x 1 день однократно и □ затем 250 mg x однократно 2-5 дн. □
	Дети:	ФМП	25 mg/kg x в 3 приема, 10 дн.
КЭ + лихорадка и Множественная КЭ	Аллергия на пенициллин:	<u>Азитромицин</u>	10 mg/kg x 1 дн. однократно затем 5 mg/kg x однократно до 5 дн.
	Взрослые:	Доксициклин	100 mg x 2 раза в сут., 10 дн.
	Беременные:	Цефтриаксон	2 g x однократно, IV, 10 дн.
	Дети:		
Лифоцитоз	> 8 лет:	Доксициклин	4 mg/kg x один раз, 14 дн.
	Аллергия на пенициллин и дети < 8 лет:	амоксициллин <u>Азитромицин</u>	15 mg/kg x в 3 приема, 14 дн. 10 mg/kg x 1 дн. однократно, затем 5 mg/kg x однократно, до 5 дн.
	Взрослые:	ФМП	1 g x в 3 приема, 14 дн.
	Беременные:	ФМП	2 g x в 3 приема, 14 дн.
Лифоцитоз	Аллергия на пенициллин:	Доксициклин или <u>Азитромицин</u>	100 mg x в 2 приема, 14 дн.* 500 mg x 1 дн. 1 раз □ и 250 mg x 1 раз 2-5 дн. □
	Дети:		
	> 8 лет:	Доксициклин	4 mg/kg x один раз, 14 дн.
	Аллергия на пенициллин и дети < 8 лет:	амоксициллин <u>Азитромицин</u>	15 mg/kg x в 3 приема, 14 дн. 10 mg/kg x 1 дн. однократно, затем 5 mg/kg x однократно 2-5 дн.
ХАА	Взрослые:	Доксициклин или	100 mg x в 2 приема, 21 дн.*

		ФМП	2 г x в 3 приема, 21 дн.
Нейроборрелиоз	Взрослые:	Доксициклин или	200 mg x 1 раз, 14 дн. или 200 mg x 2 раза, 10 дн.
	Беременные:	Цефтриаксон	2 г x 1 раз, IV, 14 дн.
		Цефтриаксон	2 г x 1 раз, IV, 14 дн.
	Дети: > 8 лет:	Доксициклин	4 mg/kg x 1 раз, 10 дн.
	< 8 лет:	Цефтриаксон	50-100 mg/kg x 1 раз, 10 дн.
Артрит	Взрослые:	Доксициклин или Цефтриаксон	100 mg x 2 раза, 14 дн. 2 г x 1 раз, IV, 14 дн.
	Беременные:	Цефтриаксон	2 г x 1 раз, IV, 14 дн.
		Доксициклин	4 mg/kg x 1 раз, 21 дн.
	Дети: > 8 лет:	Амоксициллин	15 mg/kg x 3 раза, 21 дн.
	< 8 лет:		
Кардит	Взрослые:	Доксициклин или Цефтриаксон	100 mg x 2 раза, 14 дн. 2 г x 1 раз, IV, 14 дн.
	Беременные:	Цефтриаксон	2 г x 1 раз, IV, 14 дн.

Примечание: ФМП – феноксиметипенициллин; ХАА – хронический атрофический акродерматит; IV – внутривенно; *запрещен во 2 и 3 триместрах беременности; □ запрещен в I триместре

Следует обратить внимание, что как в американских, так и европейских протоколах нет рекомендаций для комбинированных или повторных курсов терапии антибиотиками, применения различного рода иммуномодуляторов, а также использования лабораторных, в частности серологических тестов, для оценки санации организма от *B. burgdorferi s. l.* по завершению антибактериальной химиотерапии.

Профилактика

Существует три принципиальных подхода профилактики заражения *B. burgdorferi s. l.*: вакцинация, постэкспозиционная химиопрофилактика и недопущение контакта с клещами. Одна из первых вакцин *LYMERix®* (2002 г.) не нашла практического применения и компания разработчик *Smith Kline Beecham* прекратила производство данного препарата [18, 19]. Перспектива использования иммунопрофилактики, как средства борьбы с инфекцией *B. burgdorferi s. l.* в обозримом будущем маловероятно [20]. В отношении постэкспозиционной химиопрофилактики инфекции *B. burgdorferi s. l.* согласно рекомендациям *IDSA (Infectious Diseases Society of America)* у взрослых и детей ≥ 8 лет следует применять однократно доксициклин, соответственно, в дозе 200 мг и 4 мг/кг (но не более 200 мг), при условии: 1) инфицированность иксодовых клещей боррелиями в местности, где произошел контакт человека с паразитом составляет $\geq 20\%$; 2) клещ находился на коже ≥ 36 часов; 3) начата в течении 72 часов после удаления паразита [21, 22]. Для беременных и детей ≤ 8 лет, у которых запрещено использовать доксициклин, его замена на амоксициллин не рекомендована из-за отсутствия данных об эффективности

однократного приема, а так же наличии эффективной антибактериальной химиотерапии в случае развития ЛБ, позволяющей добиться излечения и избежать возникновения осложнений [23]. Для профилактики нападения клещей необходимо: регулярный осмотр одежды и тела, своевременное и правильное удаление присосавшихся клещей, ношение и обработка репеллентами одежды в период пребывания в опасных зонах природного очага. Присосавшегося к телу клеща удаляют следующим образом: слегка оттягивая пинцетом брюшко клеща, накладывают на его головную часть у самой поверхности кожи нитяную петлю. Осторожными покачиваниями за оба конца нитки извлекают клеща вместе с хоботком. Во избежание отрыва хоботка нельзя совершать резких движений. Если хоботок остается в теле человека, его удаляют обожженной иглой или острой булавкой. Место присасывания клеща обрабатывают 3-5% йодной настойкой (70⁰ раствором этилового спирта). Хирургическое удаление и использование агрессивных жидкостей (бензин, керосин) и масла с целью быстрого удаления клеща из кожных покровов не только *не эффективно, но и опасно* [6].

Практические рекомендации:

1. Приоритетным критерием для принятия решения о старте антибактериальной химиотерапии и оценки её эффективности являются клинико-эпидемиологические данные, серологические маркеры инфекции *B. burgdorferi s. l.* только *подтверждают* рациональность применения антибиотиков.
2. Имеющий арсенал антибактериальной химиотерапии позволяет добиться полного излечения от инфекции *B. burgdorferi s. l.* как у детей, так и взрослых.
3. Постэкспозиционная антибактериальная химиопрофилактика инфекции *B. burgdorferi s. l.* не является обязательным мероприятием после контакта с клещом рода *Ixodes*.

Литература

1. Diagnostic challenges of early Lyme disease: Lessons from a community case series/ John Aucott, Candis Morrison, Beatriz Munoz [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2009. - N9. – P.79; ресурс: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/79>
2. *Lyme borreliosis diagnostics* / T. W. Talaska, A. Krause, E. Aberer, R. Kaiser [et al.] // Focus on Lyme-Borreliosis. – DiaSorin, Italy. - 2013. - P. 67 – 83.
3. Гербер М. Лаймская болезнь / М. Гербер // Инфекционные болезни у детей / под ред. Д.Мари [пер. с англ.] - М.: Практика, 2006. – Гл.30. - С. 287 - 297.

4. Diagnosis of Lyme Disease / D. L. Depietropaolo, J. H. Powers, J. M. Gill / Am. Fam. Physician. – 2005. – Vol.72, N.2. – P. 297 - 304.; ресурс:
<http://www.aafp.org/afp/2005/0715/p297.html>
5. Офицеров В.И. Лайм-боррелиоз и его диагностика: информ. бюллетень/ В.И. Офицеров. – 2003. - N.2(28); ресурс: <http://www.vector-best.ru/nvb/cont28.htm>
6. Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов: рекомендации для врачей / Ю.В. Лобзин [и др.]. – СПб., 2000. – 28 с.
7. Малеев В.В. Обзор Европейских рекомендаций по диагностике клещевых бактериальных инфекций / В.В. Малеев // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Т.7, №2. – С. 130 – 153.
8. Манзенюк И.Н., Манзенюк О.Ю. Клещевые боррелиозы (болезнь Лайма)/ И.Н. Манзенюк, О.Ю. Манзенюк. – Кольцово, 2005; ресурс:
http://entomologs.ru/laima_podrobno.php#ixzz2tbfr4hVz
9. Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V. Diagnosis and Treatment of Lyme borreliosis (Lyme disease) Guidelines of the German Borreliosis Society. - Ed. 2nd (Revised). – Jena, Germany, 2010. – 31 p.
10. Lyme borreliosis. Seminar / Gerold Stanek, Gary P Wormser, Jeremy Gray, Franc Strle // Lancet. – 2012. – Vol.379, N 9814. - P. 461- 473;
ресурс:http://www.aldf.com/pdf/Lancet_Seminar_on_Lyme_Borreliosis_2011.pdf
11. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis / A. Mygland, U. Ljøstad, V. Fingerle [et al.] // Eur. J. Neurology. - 2010. - Vol.17. - p. 8 – 14.
12. Seropositivity of Lyme Borreliosis and Associated Risk Factors: A Population-Based Study in Children and Adolescents in Germany (KiGGS) / M. Dehnert, V. Fingerle, C. Klier, T. Talaska [et al.]// PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, N8.- E41321.
doi/10.1371/journal.pone.0041321,(2012); ресурс:
<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0041321>
13. Volker von Baehr. The Lymphocyte Transformation Test for Borrelia Detects Active Lyme Borreliosis and Verifies Effective Antibiotic Treatment / Volker von Baehr, Cornelia Doebis, Hans-Dieter Volk, Rüdiger von Baehr // The Open Neurology J. – 2012. - N6, Suppl. 1-M5. – P. 104-112.
14. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe/ G. Stanek, V. Fingerle, K.-P. Hunfeld, B. Jaulhac [et al.] // Clinical Microbiology and

- Infection. - 2011. - Vol. 17. - P. 69–79; pecypc:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2010.03175.x/full>
15. Dan Egan / Scrimenti was pioneer in Lyme disease treatment/ Dan Egan // J. Sentinel. - 2013; pecypc: <http://www.jsonline.com/news/obituaries/scrimenti-was-pioneer-in-lyme-disease-treatment-b89c345-200819001.html>
 16. Recommended Treatment of Lyme Disease in Children in Red Book 28e; pecypc:
http://www.unboundmedicine.com/redbook/ub/view/RedBook/187288/all/Lyme_Disease_in_Children_Recommended_Treatment
 17. Henningsson A. J. Clinical, epidemiological and immunological aspects of Lyme Borreliosis with special focus on the role of the complement system / A. J. Henningsson. - Linköping University, Sweden, 2011. –116 p.
 18. *LYMErix*. Lyme Disease Vaccine (Recombinant OspA) / 1998 Biological License Application Approvals // U.S. FDA, 1998 ; pecypc:
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/DevelopmentApprovalProcess/BiologicalApprovalsbyYear/ucm180084.htm>
 19. Preventing Tick Bites / Lyme disease // Centers for Disease Control and Prevention, USA, 2011 ; pecypc: <http://www.cdc.gov/lyme/prev/index.html>
 20. The History of the Lyme Disease Vaccine / *The History of Vaccines* // The College of Physicians of Philadelphia, 2013; pecypc:
<http://www.historyofvaccines.org/content/articles/history-lyme-disease-vaccine>
 21. Зінчук О.М. Епідеміологічні передумови та спосіб екстреної профілактики лайм-бореліозу / О.М. Зінчук // Профілактична медицина - Preventive Medicine – 2009. - № 4 (8) - С. 23 - 27.
 22. Marques A. R. Lyme Disease: A Review / A. R. Marques // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2010. - N10. – P. 13 –20.
 23. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. / G.P. Wormser, R.J. Dattwyler, E.D. Shapiro [et al.]// Clin. Infect. Dis. - 2006. – Vol.43, N9. – P. 1089 - 1134. ;pecypc:
<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=9537>

Резюме

Маврутенков В. В.

Лаймская болезнь: диагностика, терапия и профилактика у детей (III часть)

Кафедра инфекционных болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», *vvmavr@yandex.ua*

Ключевые слова: Лаймская болезнь у детей, лабораторная диагностика, лечение, профилактика.

Главным показанием для начала и оценки химиотерапии есть клинико-эпидемиологические данные, наличие только серологических маркеров инфекции *B. burgdorferi s. l.* не являются абсолютным признаком для применения антибиотиков. Рациональная антибиотикотерапия позволяет добиться полного излечения от инфекции *B. burgdorferi s. l.* у большинства детей и взрослых. Контакт с клещом рода *Ixodes* не служит обязательным показанием для проведения постэкспозиционной химиопрофилактики инфекции *B. burgdorferi s. l.*.

Резюме

Маврутенков В. В.

Лаймська хвороба: діагностика, терапія та профілактика у дітей (III частина)

Кафедра інфекційних хвороб ГУ "Дніпропетровська медична академія МЗ України", vvmaavr@yandex.ua

Ключові слова: Лаймская болезнь у детей, лабораторная диагностика, лечение, профилактика.

Главным показанием для начала и оценки химиотерапии есть клинико-эпидемиологические данные, серологические маркеры инфекции *B. burgdorferi s. l.* не являются абсолютным признаком для применения антибиотиков. Рациональная антибиотикотерапия позволяет добиться полного излечения от инфекции *B. burgdorferi s. l.* у большинства детей и взрослых. Контакт с клещом рода *Ixodes* не служит обязательным показанием для проведения постэкспозиционной химиопрофилактики инфекции *B. burgdorferi s. l.*

Summary

Mavrutenkov V. V.

Lyme disease: диагностика, терапия и профилактика у детей (III часть)

Department of infectious diseases of SI “**Dnepropetrovsk medical academy of Healthcare Ministry of Ukraine**”, yvmavr@yandex.ua

Key words: Lyme disease in children, laboratory diagnosis, treatment, prophylaxis.

The main indications for beginning and evaluation of antitoxic therapy are clinical and epidemiological data; serological markers of *B. burgdorferi s. l.* infection are not the absolute signs for prescription of antibiotics. Rational antibiotic therapy allows reach complete eradication from *B. burgdorferi s. l.* infection in majority of children and adults. Post-exposure prophylaxis of *B. burgdorferi s. l.* infection is not always required after contact with *Ixodes* ticks.

Short summary

V.V. Mavrutenkov

Lyme disease: diagnosis, therapy and prophylaxis in children (III part)

Department of infectious diseases of SE “Dnepropetrovsk medical academy of Healthcare Ministry of Ukraine”

Key words: Lyme disease in children, laboratory diagnosis, therapy, prophylaxis.

Polymorphism of clinical signs of *B. burgdorferi*, *s. l.* infection requires obliged laboratory verification of the clinical diagnosis of tick-born borreliosis. Exclusion is ring-shaped erythema ≥ 5 cm in size, which develops within a month after *Ixodes* tick bite, which does not require *obliged* laboratory confirmation of *B. burgdorferi*, *s. l.* infection presence. In spite of the fact that *B. burgdorferi*, *s. l.* infection determination includes both classical (obtaining culture and direct microscopy) and “modern” (immunochemical analysis and molecular biological tests) methods of diagnosis, in clinical practice the methods are used which are revealing exclusively anti-borrelia antibodies with the method of immune enzyme analysis (IEA) or immunoblotting (IB). Currently in laboratory practice serological diagnosis of *B. burgdorferi*, *s. l.* infection is performed step-wise with the usage of methods of immunochemical analysis: 1st step – revealing of specific antibodies in blood with IEA method, 2nd step – confirming specificity of revealed antibodies with reference test by IB method *Western-blot*. Necessity of reference test with usage of IB is based on the possibility of false-positive results when evaluating with IEA. It should be stressed that cases of specific IgM persistence in blood serum without seroconversion to IgG should be considered as false-positive results. Reasons of this pattern are not clearly understood. Routine usage of IB method for

diagnosis of Lyme-borreliosis (LB) is not recommended due to high costs. *Western-blot* method has high sensitivity and specificity, it reveals specific antibodies to separate antigens (proteins) of *B. burgdorferi s.l.*, as well as to certain degree it allows differentiate primary infection and reinfection and to predict term of infection. For diagnosis of neuroborreliosis (NB), which develops at the early dissemination stage of the disease, it is definitely required to detect anti-borrelia IgG in cerebro-spinal fluid. Considering not trivial clinical interpretation of serological results, none of the markers, including blood antibody titer to antigen VlsE, can be considered the indicator of *B. burgdorferi, s. l.* infection activity. So, in Europe from 5% till 20% of human population contains antibodies to *B. burgdorferi s.l.*, without any clinical signs of LD. So, determination of specific Ig in blood serum is not the absolute provement of *B. burgdorferi, s. l.* infection activity, serological investigations are not used for control of therapy efficacy (evaluation of causative agent eradication), method of IB does not allow to identify genomic kind of *B. burgdorferi s.l.*, which determines particularities of clinical signs of LD. Alternative methods of laboratory diagnosis of LD, such as: 1) significance of lymphocyte transformation test; 2) significance of cystic forms of *B. burgdorferi s. l.*; 3) visual contrast sensitivity test are not recommended for clinical practice as being inadequate to principles of evidence-based medicine. As well as it is not recommended to rely on investigations of removed from human body Ixodes tick, infected with parasite *B. burgdorferi s. l.*. Currently 40 years history of antibacterial therapy of LD is well determined both for children and adults. Basic therapy for LD for children older 8 years and adults is doxycycline (D). In cases of children younger than 8 years, pregnant, and patients with NB, β -lactame antibiotics are recommended (amoxicillin or ceftriaxone). Length of antibacterial therapy is determined by the stage of LD. Rational antibacterial therapy allows to eradicate infection of *B. burgdorferi s. l.* in majority of children and adults. There are three main approaches of *B. burgdorferi s. l.* infection prophylaxis: vaccination, post-exposure prophylaxis and avoidance of contacts with ticks. Immunoprophylaxis did not find practical usage and the company *Smith Kline Beecham* stopped

producing the vaccine *LYMErix*®. Regarding post-exposure prophylaxis of *B. burgdorferi*, *s. l.* infection, according to recommendations of *IDSA*, adults and children ≥ 8 years should be given once doxycycline in dosage 200 mg and 4 mg/kg respectively (not more than 200 mg), with condition: 1) infection of *Ixodes* ticks is $\geq 20\%$ in the area of human contact with the parasite; 2) the tick was adherent to skin ≥ 36 hours; 3) therapy is started within 72 hours after parasite removal. For prophylaxis of tick attack it is necessary to perform the following: regular examination of clothes and skin, timely and correct removal of adherent ticks, usage of protective clothes treated with repellents during staying in dangerous nature places.